

Взаимодействие орто-пиперидинобензальдегидов с фениламидами циануксусной кислоты

Платонова А.Ю.,* Хажиева И.С., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»,
ул. Мира, 19, г. Екатеринбург. Факс: 343 375 4420; тел: 343 375 4818; E-mail: alena-platonova@mail.ru

Изучена циклизация по механизму трет-амино эффекта 2-(4-*R*-пиперидино)бензальдегидов с цианацетфениламидами. На основании ЯМР-спектроскопии и РСА установлена относительная конфигурация (3*R**,4*aS**,5*R**)-2,3,4,4*a*,5,6-гексагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолинов.

Введение

Циклизация орто-винил-*N,N*-диалкиланилинов, протекающая по механизму трет-амино эффекта типа II, в последнее время является широко применяемым методом получения конденсированных тетрагидрохинолиновых и тетрагидрохинолизиновых систем, а также спироциклических соединений¹. Данная реакция является эффективным методом создания новой С-С связи, действующим за счет функционализации С-Н связи в α -положении к атому азота третичной аминогруппы.²

Результаты и обсуждение

При взаимодействии 2-диалкиламино-бензальдегидов с фениламидами циануксусной кислоты в 1-бутаноле образуются продукты тандема конденсации Кнёвенагеля и циклизации по механизму трет-амино эффекта **4a-h** с выходом 21–85% (схема 1).³ Образующиеся соединения содержат несколько асимметрических центра. В результате данной реакции образуются два изомера в различных соотношениях согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии. Соотношение изомеров в реакционной массе установить не удалось. По-видимому, в ходе реакции вследствие высоких температур параллельно идут реакции разложения. В результате, спектр реакционной массы сильно затруднен наложением друг на друга различных

Табл. 1. Соотношение изомеров **4a-h** после кристаллизации из спирта

Соединение	Соотношение основного изомера, %
4a	~89
4b	~88
4c	~90
4d	~82
4e	~50
4f	~100
4g	~50

сигналов. В таблице 1 приведено соотношение изомеров после кристаллизации из этанола. Поскольку в ¹H ЯМР -спектрах наблюдается большое количество наложенных друг на друга сигналов водорода, для определения соотношения изомеров были использованы ¹⁹F ЯМР-спектры.

Относительная конфигурация основного изомера **4a** была установлена на основании рентгено-дифракционного анализа (см. рисунок 1). Она подтвердила наши предположения, сделанные на основе ЯМР-спектроскопии. Асимметрические атомы углерода в тетрагидрохинолине имеют конфигурацию 3*R**,4*aS**,5*R**.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводился при помощи ТСХ на пластинках Silufol UV 254 в системах: хлороформ, хлороформ-этанол 9:1, 15:1, 20:1, этилацетат-гексан 1:1, 1:2, 1:5. Спектры ЯМР

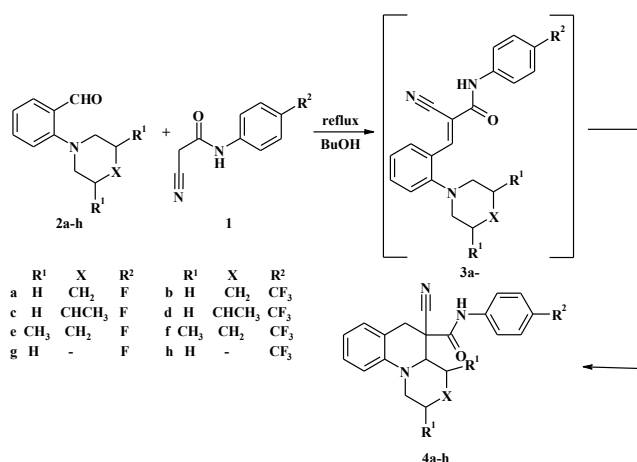


Схема 1. Тандемная реакция 2-пиперидинобензальдегидов с цианацетфениламидами

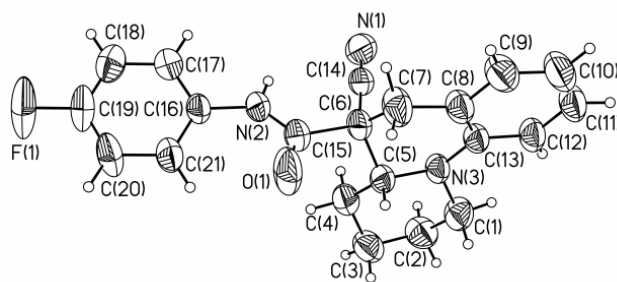


Рис. 1. Структура соединения **4a** на основе данных РСА (нумерация атомов, принятая в структурном эксперименте)

были записаны на спектрометрах «Bruker WM-250» (250 МГц для ^1H) и «Bruker Avance II» (400 МГц для ^1H и 100 МГц для ^{13}C), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – SiMe_4 . ИК-спектры записаны на спектрофотометре Bruker «Alpha»

РСА проведён на рентгеновском дифрактометре «Xcalibur-3» с CCD детектором ($\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073$, графитовый монохроматор, ω -сканирование, шаг сканирования 1σ , $T = 295(2)$ К). Структура расшифрована прямым методом и уточнена с использованием пакета программ SHELXTL-97⁴. Позиции и температурные параметры неводородных атомов уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении полноматричным МНК. Атомы водорода локализованы по максимумам электронной плотности и включены в уточнение в модели «наездника».

Исходные орто-(4-*R*-пиперидино)бензальдегиды 2а-*j* были получены с выходами 60-80% путем нуклеофильного замещения атома фтора в 2-фторбензальдегидах соответствующими 4-*R*-пиперидинами по описанным ранее методикам³.

Общая методика получения конденсированных спиросочлененных пиридо[1,2-а]хинолинов. К раствору 1,0 ммоль 2-диалкиламинобензальдегида 2 в 8,0 мл бутанола-1 добавляют 1,06 ммоль соответствующего 2-циано-*N*-(4-*R*-фенил)ацетамида 1. Кипятят на глицериновой бане в течение 6-20 часов, окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Растворитель упаривают под вакуумом, остаток кристаллизуют из этанола.

5-Циано-*N*-(4-фторфенил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбоксамид (4а). Выход 0.237 г (59%). Коричневые кристаллы. Т. пл. 168°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 9.98 (1H, с, NH), 7.61-7.64 (2H, м., Ph), 7.03-7.11 (3H, м., Ph + ArH), 7.00 (1H, д., $J = 7.2$, ArH), 6.91 (1H, д., $J = 8.4$, ArH), 6.68 (1H, д.д., $J_1 = 7.2$, $J_2 = 7.6$, ArH), 4.06 (1H, уш.д., $J = 12.4$, $\text{NCH}_{1\text{eq}}$), 3.58 (1H, д., $J = 12.4$, $\text{NCH}_{4\text{ax}}$), 3.52 (1H, д., $J = 16.0$, CH_2), 3.23 (1H, д., $J = 16.0$, CH_2), 2.75 (1H, д.д.д., $J_1 = 15.2$, $J_2 = 12.4$, $J_3 = 2.8$, $\text{NCH}_{1\text{ax}}$), 1.91 (2H, уш.д., $J = 9.2$, $\text{CH}_{2\text{eq}}$, $\text{CH}_{4\text{eq}}$), 1.78 (1H, уш.д., $J = 12.4$, $\text{CH}_{3\text{eq}}$), 1.49-1.69 (3H, м., $\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{CH}_{3\text{ax}}$, $\text{CH}_{4\text{ax}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): -117.73 - -117.80 (1F, м., F). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3410 (NH), 2240 (CN), 1680 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 350 [M+1] (15), 349 [M] (63), 239 (100), 211 (58), 172 (26).

5-Циано-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбоксамид (4б). Выход 0.317 г (85%). Коричневые кристаллы. Т. пл. 168°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 10.29 (1H, с, NH), 7.86 (2H, д., $J = 8.4$, Ph), 7.60 (2H, д., $J = 8.8$, Ph), 7.10 (1H, д.д., $J_1 = 7.2$, $J_2 = 8.4$, ArH), 7.02 (1H, д., $J = 7.2$, ArH), 6.92 (1H, д., $J = 8.4$, ArH), 6.70 (1H, д.д., $J_1 = 7.2$, $J_2 = 7.2$, ArH), 4.07 (1H, уш.д., $J = 12.4$, $\text{NCH}_{1\text{eq}}$), 3.66 (1H, уш.д., $J = 8.8$, $\text{NCH}_{4\text{ax}}$), 3.55 (1H, д., $J = 15.6$, CH_2), 3.27 (1H, д., $J = 16.0$, CH_2), 2.77 (1H, д.д.д., $J_1 = 14.4$, $J_2 = 12.4$, $J_3 = 2.4$, $\text{NCH}_{1\text{ax}}$), 1.91 (2H, уш.д., $J = 9.2$, $\text{CH}_{2\text{eq}}$, $\text{CH}_{4\text{eq}}$), 1.77 (1H, уш.д., $J = 12.0$, $\text{CH}_{3\text{eq}}$), 1.47-1.69 (3H, м., $\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{CH}_{3\text{ax}}$, $\text{CH}_{4\text{ax}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6 , δ , м.

д., $J/\text{Гц}$): -117.77 (3F, с., CF_3). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3340 (NH), 2250 (CN), 1600 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 401 [M+2] (3), 400 [M+1] (19), 399 [M] (77), 239 (100), 211 (80), 172 (37).

5-Циано-*N*-(4-фторфенил)-3-метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбоксамид (4с). Выход 0.09 г (25%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 175°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 9.97 (1H, с, NH), 7.59-7.63 (2H, м., Ph), 7.03-7.12 (3H, м., Ph + ArH), 7.01 (1H, д., $J = 7.2$, ArH), 6.91 (1H, д., $J = 8.0$, ArH), 6.69 (1H, д.д., $J_1 = 7.2$, $J_2 = 7.2$, ArH), 4.06 (1H, д.д., $J_1 = 11.2$, $J_2 = 11.6$, $\text{NCH}_{1\text{eq}}$, $\text{NCH}_{4\text{ax}}$), 3.52 (1H, д., $J = 16.0$, CH_2), 3.25 (1H, д., $J = 16.0$, CH_2), 3.00 (1H, д.д.д., $J_1 = 15.2$, $J_2 = 12.8$, $J_3 = 2.8$, $\text{NCH}_{1\text{ax}}$), 2.17-2.19 (1H, м., $\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.17-2.19 (1H, м., $\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.89-1.98 (1H, м., $\text{CH}_{4\text{eq}}$), 1.81 (1H, д.д.д., $J_1 = 17.2$, $J_2 = 12.8$, $J_3 = 4.8$, $\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.67 (1H, д.д., $J_1 = 13.2$, $J_2 = 12.8$, $\text{CH}_{3\text{ax}}$), 1.57 (1H, уш.д., $J_1 = 13.6$, $\text{CH}_{4\text{ax}}$), 1.11 (3H, д., $J = 7.2$, Me). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): -117.723 - -117.79 (1F, м., F). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3410 (NH), 2230 (CN), 1680 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 365 [M+2] (1), 364 [M+1] (9), 363 [M] (33), 253 (100), 225 (89), 183 (32).

5-Циано-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-3-метил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбоксамид (4д). Выход 0.087 г (21%). Бежевые кристаллы. Т. разл. 176°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 9.99 (1H, с, NH), 7.61-7.64 (2H, м., Ph), 7.07-7.14 (3H, м., Ph + ArH), 7.04 (1H, д., $J = 7.2$, ArH), 6.93 (1H, д., $J = 8.0$, ArH), 6.67 (1H, д.д., $J_1 = 7.2$, $J_2 = 7.2$, ArH), 4.10 (1H, д.д., $J_1 = 11.2$, $J_2 = 11.6$, $\text{NCH}_{1\text{eq}}$, $\text{NCH}_{4\text{ax}}$), 3.55 (1H, д., $J = 16.0$, CH_2), 3.24 (1H, д., $J = 16.0$, CH_2), 3.03 (1H, д.д.д., $J_1 = 15.2$, $J_2 = 12.8$, $J_3 = 2.8$, $\text{NCH}_{1\text{ax}}$), 2.15-2.18 (1H, м., $\text{CH}_{2\text{eq}}$), 2.10-2.14 (1H, м., $\text{CH}_{2\text{eq}}$), 1.78-1.86 (1H, м., $\text{CH}_{4\text{eq}}$), 1.77 (1H, д.д.д., $J_1 = 17.2$, $J_2 = 12.8$, $J_3 = 4.8$, $\text{CH}_{2\text{ax}}$), 1.66 (1H, д.д., $J_1 = 13.2$, $J_2 = 12.8$, $\text{CH}_{3\text{ax}}$), 1.54 (1H, уш.д., $J_1 = 13.6$, $\text{CH}_{4\text{ax}}$), 1.08 (3H, д., $J = 7.2$, Me). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3420 (NH), 2250 (CN), 1695 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 415 [M+2] (1), 414 [M+1] (9), 413 [M] (36), 253 (86), 225 (100), 186 (43).

5-Циано-*N*-(4-фторфенил)-2,4-диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбоксамид (4е). Выход 0.138 г (39%). Желтые кристаллы. Т. пл. 175°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м. д.): 10.38 (1H, с, NH), 7.79 (2H, д., $J = 8.4$, Ph), 7.58 (2H, д., $J = 8.4$, Ph), 7.11 (1H, д.д., $J_1 = 7.6$, $J_2 = 8.0$, ArH), 7.03 (1H, д., $J = 7.6$, ArH), 6.75 (1H, д., $J = 8.0$, ArH), 6.70 (1H, д.д., $J_1 = 7.6$, $J_2 = 7.6$, ArH), 3.68 (1H, д.д., $J_1 = 11.4$, $J_2 = 9.2$, $\text{NCH}_{1\text{eq}}$, $\text{NCH}_{4\text{ax}}$), 3.32 (1H, д., $J = 14.8$, CH_2), 3.20 (1H, д., $J = 14.8$, CH_2), 2.53 (1H, уш.д.д., $J_1 = 12.0$, $J_2 = 11.4$, $\text{NCH}_{1\text{ax}}$), 1.83 (2H, уш.д., $J = 12.0$, $\text{CH}_{2\text{ax}}$, $\text{CH}_{4\text{ax}}$), 1.58-1.70 (1H, м., $\text{CH}_{3\text{eq}}$), 1.15 (1H, д.д., $J_1 = 16.4$, $J_2 = 13.2$, $\text{CH}_{3\text{ax}}$), 1.10 (3H, д., $J = 12.4$, Me), 1.03 (3H, д., $J = 12.4$, Me). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3330 (NH), 2240 (CN), 1680 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 379 [M+2] (1), 378 [M+1] (10), 377 [M] (36), 267 (100), 239 (32), 200 (36).

5-Циано-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-2,4-диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбоксамид (4ф). Выход 0.155 г

(38%). Молочно-белые кристаллы. Т. пл. 201°C. Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 10.49 (1H, с, NH), 7.84 (2H, д., J = 8.8, Ph), 7.60 (2H, д., J = 8.8, Ph), 7.08 (1H, д.д., J₁ = 7.2, J₂ = 8.0, ArH), 7.04 (1H, д., J = 7.2, ArH), 6.73 (1H, д., J = 8.0, ArH), 6.65 (1H, д.д., J₁ = 7.6, J₂ = 7.6, ArH), 3.85 (1H, д.д., J₁ = 16.4, J₂ = 10.0, NCH_{1eq}, NCH_{4ax}), 3.26 (1H, д., J = 14.8, CH₂), 3.15 (1H, д., J = 14.4, CH₂), 2.66 (1H, уш.д.д., J₁ = 14.0, J₂ = 11.6, NCH_{1ax}), 1.83 (2H, уш.д., J = 12.0, CH_{2ax}, CH_{4ax}), 1.62-1.72 (1H, м., CH_{3eq}), 1.11 (1H, д.д., J₁ = 20.4, J₂ = 15.2, CH_{3ax}), 1.03 (3H, д., J = 12.0, Me), 1.01 (3H, д., J = 12.0, Me). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆, δ, м. д., J/Гц): Масс-спектр, m/z (I_{rel}, %): 429 [M+2] (2), 428 [M+1] (12), 427 [M] (45), 267 (100), 239 (46), 200 (64).

4-Циано-N-(4-фторфенил)-1,2,3,3a,4,5-гексагидропирроло[1,2-a]хинолино-4-карбоксамид (4g). Выход 0.126 г (34%). Бежевые кристаллы. Т. пл. 166°C. Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 10.42 (1H, с, NH), 7.89 (2H, д., J = 8.4, ArH), 7.62 (2H, д., J = 8.8, ArH), 7.10 (1H, д.д., J₁ = 7.2, J₂ = 7.6, ArH), 7.06 (1H, д., J = 7.2, ArH), 6.60 (1H, д.д., J₁ = 7.2, J₂ = 7.2, ArH), 3.91 (1H, д.д., J₁ = 9.2, J₂ = 9.2, NCH_{1eq}), 3.50 (1H, д., J = 9.2, NCH_{4ax}), 3.52 (1H, д., J = 15.6, CH₂), 3.38 (1H, д., J = 15.6, CH₂), 3.31 (1H, д.д.д., J₁ = 7.2, J₂ = 8.8, J₃ = 9.2, NCH_{1ax}), 2.34-2.40 (1H, м., CH_{2eq}), 2.16-2.22 (1H, м., CH_{3eq}), 2.00-2.08 (1H, м., CH_{2ax}), 1.87-1.95 (1H, м., CH_{3ax}). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆, δ, м. д., J/Гц):

Масс-спектр, m/z (I_{rel}, %): 386 [M+1] (8), 385 [M] (34), 225 (30), 197 (100), 196 (50), 195 (80).

4-Циано-N-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,3,3a,4,5-гексагидропирроло[1,2-a]хинолино-4-карбоксамид (4h). Выход 0.12 г (67%). Коричневые кристаллы. Т. пл. 117°C. Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 10.50 (1H, с, NH), 7.88 (2H, д., J = 8.8, ArH), 7.57 (2H, д., J = 8.4, ArH), 7.15 (1H, д.д., J₁ = 6.8, J₂ = 7.2, ArH), 7.03 (1H, д., J = 7.6, ArH), 6.55 (1H, д.д., J₁ = 7.2, J₂ = 7.6, ArH), 3.88 (1H, д.д., J₁ = 9.2, J₂ = 10.4, NCH_{1eq}), 3.56 (1H, д., J = 9.2, NCH_{4ax}), 3.56 (1H, д., J = 16.0, CH₂), 3.44 (1H, д., J = 16.0, CH₂), 3.34 (1H, д.д.д., J₁ = 7.2, J₂ = 7.6, J₃ = 9.2, NCH_{1ax}), 2.29-2.38 (1H, м., CH_{2eq}), 2.22-2.32 (1H, м., CH_{3eq}), 1.89-2.01 (1H, м., CH_{2ax}), 1.67-1.85 (1H, м., CH_{3ax}). Спектр ЯМР ¹⁹F (ДМСО-d₆, δ, м. д., J/Гц): Масс-спектр, m/z (I_{rel}, %): 401 [M+2] (3), 400 [M+1] (19), 399 [M] (77), 239 (100), 211 (80), 172 (37).

Библиографический список

- 1 Nijhuis W. H. N., Verboom W., Reinhoudt D. N. // *J. Am. Chem. Soc.* **1987**. 109, 10. P. 3136.
- 2 Matyus P., Elias O., Tapolcsanyi P., Polonka-Balint A., Halasz-Dajka B. // *Synthesis*. **2006**. 16. P. 2625.
- 3 Sheldrick G. M. // *Acta Crystallogr. Sec. A*. **2008**. 64 P. 112.
- 4 Глухарева Т.В., Деева Е.В., Платонова А.Ю., Гейде И.В., Моржерин Ю.Ю., Кодесс М.И. // *Журнал Органической Химии*. 2009. 45. 5. С. 757.